

Progrès relatifs à la mise au point des vaccins antigrippaux: Mémoire d'une Réunion de l'OMS*

La grippe reste une maladie importante, à l'origine de taux de morbidité élevés dans nombre de pays; toutefois, il est possible de limiter l'impact des épidémies par l'immuno-prophylaxie au moyen des vaccins antigrippaux existants, soit inactivés, soit vivants atténués adaptés au froid. Au sein des collectivités fermées ou semi-fermées, la vaccination semble devoir présenter un intérêt maximal lorsque la couverture vaccinale est supérieure à 75%. Parmi les autres stratégies visant à diminuer les répercussions de l'affection grippale, il convient de citer la vaccination massive de populations déterminées dans le but tant de protéger les sujets que de restreindre la diffusion de la maladie dans l'ensemble de la collectivité. Les études de confirmation appropriées n'ayant pas encore été réalisées, reste à savoir si la baisse attendue des cas de grippe à l'échelle de la collectivité résulte de ces programmes ciblés de vaccination de masse. Il est souhaitable d'encourager la réalisation d'études bien contrôlées pour évaluer plus en profondeur l'efficacité des vaccins dans deux domaines: la protection du sujet vacciné, et la réduction de l'impact des épidémies de grippe dans la collectivité.

NÉCESSITÉ DE LA LUTTE ANTIGRIPPALE

Il est reconnu depuis longtemps que la grippe pose des problèmes, tant dans les pays développés que dans ceux en développement. On sait que les épidémies cycliques s'accompagnent de conséquences nombreuses dans les différentes populations de la planète; il s'agit notamment du taux de morbidité élevé qui désorganise le travail dans les établissements scolaires, les services publics et autres, et qui perturbe également d'autres activités. Pendant les grandes épidémies, la grippe est responsable de l'administration massive de traitements médicaux et d'un grand nombre d'hospitalisations. Dans les pays développés, l'importance de la grippe tient à ce qu'elle entraîne une morbidité et une mortalité considérables. Les épidémies de grippe s'accompagnent souvent d'une surmortalité qui touche pour l'essentiel les personnes âgées. Or la tranche de population qui se développe le plus vite dans nombre de pays est celle des personnes âgées, dont l'effectif, d'après les prévisions, aura doublé

avant le début du prochain siècle. Avec cette modification des tendances de la société moderne, en particulier dans les nations développées, il faut s'attendre à une prise de conscience de plus en plus aiguë des conséquences de la grippe.

La survenue de la grippe est fréquente aussi dans les pays en développement et dans les pays tropicaux où la fréquence des variants viraux est sensiblement la même que dans les pays industrialisés. Toutefois, l'impact relatif de la grippe en tant que cause de morbidité et de mortalité est peut-être inférieur dans les pays en développement par suite de la prévalence élevée des autres maladies infectieuses. Il n'empêche qu'avec l'amélioration du niveau général de santé et l'allongement de la longévité, le nombre de personnes âgées, et par conséquent le nombre de sujets à haut risque, ne manquera pas d'augmenter dans ces pays, créant un besoin accru en vaccins antigrippaux efficaces et rendant nécessaire une politique de prévention bien conçue.

Les priorités que les pays auront à considérer dans la mise au point d'un programme de vaccination antigrippale devront bien évidemment être fonction de l'impact relatif de la grippe par rapport aux autres maladies. Les politiques nationales en matière d'utilisation des vaccins antigrippaux varient considérablement d'un pays à l'autre. Il importe de souligner que l'immunité antigrippale est tout à la fois forte et durable ainsi que l'a mis en évidence la résistance de la population vis-à-vis de l'infection à H1N1 après la

* Dans le présent Mémoire sont résumées les discussions et les conclusions de la Consultation OMS informelle sur les progrès relatifs à la mise au point et à l'étude des vaccins antigrippaux vivants atténués, adaptés au froid et des vaccins inactivés qui s'est tenue à Genève du 5 au 7 novembre 1986. La liste des participants figure à la page 470. La version originale en anglais de cet article a été publiée dans le *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 65 (3): 289-293 (1987). Les demandes de tirés à part devront être adressées aux Services d'Appui en Microbiologie et Immunologie, Organisation mondiale de la Santé 1211 Genève 27 Suisse

virus H3N2 et H1N1) et apparemment se sont montrés inoffensifs et aussi immunogènes que les vaccins monovalents.

Des études sur l'efficacité protectrice des vaccins adaptés au froid ont été décrites; l'efficacité a été estimée soit après inoculation d'épreuve à des volontaires du variant rencontré dans la nature soit après contact naturel avec le virus. Le degré de protection varie quelque peu d'une étude à l'autre mais globalement se situe entre 50% et 80%. Chez l'enfant, il semble qu'il faille deux doses de vaccin pour obtenir des taux élevés de protection. L'estimation de la protection contre la maladie donne des chiffres supérieurs, allant de 60% à 100%, chez l'adulte, mais inférieurs chez l'enfant après une dose unique de vaccin.

Les titres d'anticorps circulants antihémagglutinine induits par les vaccins adaptés au froid sont en général inférieurs à ceux que l'on observe avec les vaccins inactivés classiques, tandis que la teneur en IgA dans les sécrétions respiratoires est généralement supérieure. La présence d'anticorps dans les sécrétions s'accompagne d'une baisse de l'excrétion virale, observations qui traduisent peut-être le recul de la transmission. Apparemment l'anticorps persiste mais la longévité de l'immunité n'est pas connue.

Le mécanisme génétique de l'atténuation des virus grippaux adaptés au froid est en cours d'étude. Certaines observations révèlent la présence d'un petit nombre de mutations dans différents segments chez les virus adaptés au froid. Jusqu'ici aucun retour à la virulence par mutation réverse n'a été noté; il semble néanmoins important de continuer à surveiller attentivement la stabilité génétique de ces vaccins.

Il a été rendu compte d'une étude comparative directe, mise en place par l'OMS, sur le pouvoir réactogène et immunogène de deux vaccins adaptés au froid préparés à partir de la souche sauvage A/Korea/1/82 (H3N2) et de deux souches mères A/Ann Arbor/6/60 (H2N2) et A/Leningrad/134/57 (H2N2). Ces vaccins, étudiés au Royaume-Uni sur de jeunes adultes volontaires, ont manifesté des caractéristiques semblables; ni l'un ni l'autre n'ont entraîné de réaction grave, avec toutefois survenue d'une réaction bénigne de type rhinite banale chez 7 à 10% des receveurs. Une réponse en anticorps anti-HA a eu lieu avec les deux vaccins, plus forte avec celui qui provenait de la souche A/Leningrad/134/57.

Les participants s'accordent à penser qu'il est possible de produire en toute sécurité des souches vaccinales vivantes possédant des propriétés adaptées à l'évaluation clinique, à partir de souches mères atténuées adaptées au froid. Il faut entre autres que ces souches ne redeviennent pas virulentes dans les études cliniques et qu'elles possèdent une immunogénicité et une infectiosité satisfaisantes. A

mesure qu'on aura de l'expérience en matière de mise au point et d'évaluation des vaccins adaptés au froid préparés à partir de souches mères données ayant ces qualités, on aura de moins en moins besoin de réaliser des études cliniques à grande échelle pour déterminer l'innocuité et l'acceptabilité de chacun des nouveaux vaccins. Quoi qu'il en soit, il est encore nécessaire aujourd'hui d'évaluer cliniquement tout nouveau vaccin avant de pouvoir le recommander en vue d'un emploi massif dans la population.

CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

La grippe reste une maladie importante, reconnue à l'origine des taux de morbidité élevés observés à intervalles irréguliers, en général de quelques années dans les pays développés. Les complications sont particulièrement fréquentes dans certains groupes à haut risque. L'extension de la grippe dans les pays en développement est moins nette mais tous les pays sont touchés par des pandémies. Si la prévention des épidémies n'est pas réalisable à cause essentiellement de l'apparition de variants antigéniques, il est néanmoins possible de limiter dans une certaine mesure les conséquences des épidémies par l'immunoprophylaxie au moyen des vaccins disponibles. Les vaccins tués (inactivés) dirigés contre les virus grippaux A et B sont employés à cette fin dans de nombreux pays et les vaccins vivants atténués administrables par voie intranasale contre la grippe A sont utilisés à grande échelle dans un petit nombre de pays. Grâce aux technologies actuelles on peut préparer ces deux types de vaccin de façon à ne provoquer que des effets secondaires peu nombreux et généralement bénins et à obtenir un pouvoir immunogène important chez des sujets en bonne santé, l'enfant (au-dessus de 1 an environ) et l'adulte. Il faut en général deux doses de chacun des vaccins pour obtenir chez les sujets non sensibilisés une immunogénicité satisfaisante. On considère qu'une dose de vaccin inactivé est suffisante chez les sujets sensibilisés mais il est parfois souhaitable avec le vaccin vivant d'administrer deux doses. En raison d'une immunité générale plus développée, il se peut que les personnes âgées ne réagissent pas au vaccin vivant et on ignore pour l'instant si ces sujets sont réceptifs à une maladie grave au cours d'une épidémie naturelle. Les vaccins inactivés sont peut-être moins immunogènes chez le grand vieillard mais il existe des données qui montrent que même dans leur cas le vaccin confère une protection contre les complications de la grippe. D'après les données dont on dispose il apparaît que l'un ou l'autre type de vaccin suscite habituellement et en toute sécurité une protection individuelle contre le virus grippal A chez l'enfant ou le jeune adulte en bonne santé, mais que

les connaissances actuelles sont en faveur de l'utilisation du vaccin inactivé chez les personnes âgées ou chez d'autres sujets (par exemple les immunodéprimés ou les porteurs de certaines affections respiratoires) chez lesquels le vaccin vivant pourrait donner lieu à des complications exceptionnelles. Dans des collectivités fermées ou semi-fermées, il faut probablement pour profiter au maximum des avantages de la vaccination que plus des trois quarts environ de la population soient vaccinés afin de bénéficier de l'immunité de groupe. Parmi les autres stratégies destinées à limiter les conséquences de la grippe, il convient de citer la vaccination de masse de certaines populations, écoliers et adultes actifs par exemple, non seulement pour protéger ces sujets mais aussi pour restreindre les cas de maladie dans l'ensemble de la collectivité. Il n'a pas encore été réalisé d'étude qui permettrait de conclure positivement ou négativement à la question de savoir si le déclin attendu de la maladie à l'échelle de la collectivité peut être attribué à ces programmes de vaccination de masse ciblés.

Les autorités sanitaires nationales sont invitées à réviser les recommandations applicables à la lutte antigrippale et à tenir compte des faits nouveaux, tandis que l'OMS se fixe deux tâches: aider à la réalisation d'études contrôlées destinées à apporter des réponses aux questions concernant l'utilisation optimale des vaccins antigrippaux, et encourager la poursuite des recherches en vue d'améliorer la composition des vaccins et leur fabrication.

Recommandations

1. Les études d'évaluation de l'efficacité du vaccin tiendront compte non seulement de sa capacité à protéger le sujet vacciné mais encore de son aptitude à limiter les conséquences des épidémies de grippe dans la collectivité.

2. Il est souhaitable d'encourager la réalisation d'études bien contrôlées en vue d'évaluer plus finement encore l'efficacité protectrice des vaccins. Il serait intéressant de pousser les investigations chez l'enfant, dans des populations d'adultes en bonne santé et chez les personnes âgées hébergées en collectivité. Les études comporteront, dans les situations appropriées, une comparaison directe entre les vaccins vivants adaptés au froid et les vaccins inactivés, comparaison qui fournira des renseignements utiles sur l'efficacité relative de ces deux types de vaccin. On définira plus précisément les réponses immunitaires humorales et cellulaires vis-à-vis de différents antigènes viraux après administration de vaccins vivants ou inactivés.

3. Les études sur l'efficacité des vaccins antigrippaux incluront une surveillance épidémiologique

détaillée et notamment la caractérisation des souches de virus grippaux courants, la caractérisation complète des vaccins employés et une analyse détaillée de la réponse en anticorps chez les vaccinés. En cas de besoin, l'OMS assurera un rôle important dans la coordination de ces études (définition des protocoles et questions d'organisation, entre autres).

4. Dans la mise au point des vaccins antigrippaux vivants adaptés au froid, on inclura l'étude du mécanisme génétique et moléculaire de l'atténuation des souches vaccinales, ainsi que le nombre, l'emplacement et la stabilité des mutations responsables de l'atténuation. Dans l'étude des vaccins vivants plusieurs points revêtent une importance particulière: l'innocuité chez les adultes à haut risque et chez le nourrisson, la durée de l'immunité suscitée par une ou par deux doses de ce vaccin et l'aptitude des vaccins vivants à empêcher la dissémination du virus dans la collectivité.

5. En ce qui concerne les vaccins inactivés, on étudiera les possibilités d'amélioration de la présentation des antigènes grippaux de manière à potentialiser leurs propriétés antigéniques et protectrices par l'emploi, notamment, d'adjuvants acceptables sur le plan médical et de formations servant à la présentation des antigènes, par exemple liposomes et organites apparentés.

6. On explorera d'autres méthodes en vue de mettre au point des vaccins antigrippaux autres que les vaccins vivants et inactivés classiques; on peut citer l'expression d'antigènes par gène génétique ou l'utilisation de virus génétiquement modifiés, notamment de virus vecteurs vivants.

7. La mise au point de vaccins contre le virus grippal B nécessite des travaux complémentaires, qui devront porter sur l'amélioration des vaccins inactivés et la mise au point de vaccins vivants atténués.

8. Les normes relatives à la fabrication, à la standardisation et au contrôle des vaccins inactivés comme des vaccins vivants atténués, devront être réexaminées et, si nécessaire, révisées avec le soutien de l'OMS.

9. On manque cruellement de données épidémiologiques qui permettraient de choisir (parmi les nouveaux variants du virus grippal) ceux qu'il faut inclure dans les recommandations formulées chaque année pour la composition du vaccin antigrippal. Le but d'études en ce sens serait de recueillir des données sur la morbidité et la mortalité grippales et corrélativement sur l'isolement du virus, la caractérisation de la souche et la séroprévalence. Il serait possible à cette fin de pressentir les établissements nationaux d'étude de la grippe reconnus par l'OMS ainsi que certains centres des pays en développement ayant accès aux données épidémiologiques et virologiques.

réapparition de ce sous-type en 1977-1978. Cependant, par suite du glissement antigénique, des réinfections par des virus antigéniquement différents ont souvent lieu, d'où parfois des épidémies. Les vaccins dont on dispose à l'heure actuelle ont une efficacité variable en raison de la variabilité antigénique imprévisible des virus de la grippe et de leur comportement épidémiologique.

Deux objectifs principaux des stratégies vaccinales antigrippales ont été définis par les participants à la réunion: 1) la protection des sujets plus particulièrement exposés (par exemple les pensionnaires des établissements de gériatrie) et 2) la protection de sous-groupes de population définis, par exemple les écoliers (Japon) et les ouvriers d'usine (URSS). Dans ces deux derniers cas, la vaccination peut avoir un intérêt direct pour l'individu comme pour l'ensemble de la collectivité. Il n'est toutefois pas réaliste d'escompter une prévention de la maladie à l'échelle de la collectivité entière comme avec les vaccins antirougeoleux et antipoliomyélitique.

Morbidité et mortalité grippales

La grippe n'est pas une maladie à déclaration obligatoire dans la plupart des pays et le nombre de cas notifiés peut être très inférieur au nombre de cas réels. Par conséquent, les méthodes utilisées pour évaluer la morbidité et la mortalité grippales sont souvent indirectes. L'une de ces méthodes consiste à étudier les données relatives à la mortalité par maladie respiratoire aiguë, données qui existent dans plusieurs pays. En 1970, l'Organisation mondiale de la Santé, en collaboration avec un petit nombre de pays, a entrepris une étude collective sur la surmortalité par maladie respiratoire aiguë. Par le passé cette étude a fourni des données utiles; on peut cependant se poser la question de savoir si la poursuite de l'étude sous sa forme actuelle apportera de nouvelles informations intéressantes pour le programme OMS de lutte contre la grippe.

MISE AU POINT DES VACCINS

Structure antigénique de l'hémagglutinine du virus grippal

La structure primaire et la structure tertiaire de l'antigène viral le plus important, l'hémagglutinine (HA), ont été déterminées ces dernières années. Les variations de structure de l'hémagglutinine, qui entraînent des variations de l'antigénicité avec l'apparition de nouvelles souches épidémiques, portent sur les restes situés en surface dans la région de la molécule la plus éloignée de l'enveloppe virale. Les données dont on dispose ne permettent pas de

prévoir les variations futures étant donné qu'on ignore le mécanisme de sélection des variants antigéniques s'opérant pendant le glissement antigénique, et plusieurs voies évolutives semblent possibles. Les "sauts" antigéniques (à savoir l'apparition de souches épidémiques possédant une hémagglutinine de sous-type nouveau) sont également imprévisibles.

Outre le glissement et le saut antigéniques, certaines observations récentes éclairent un autre aspect de la variation chez les virus grippaux: certaines sous-populations virales cultivent électivement sur les différentes cellules hôtes utilisées pour la culture. Les virus grippaux cultivés sur œufs embryonnés montrent souvent des différences antigéniques et biologiques mineures par rapport aux virus isolés et entretenus sur cellules MDCK (cellules rénales de chien). Le séquençage du gène de ces variants codant pour l'HA a révélé que, de façon caractéristique, la molécule d'HA d'un virus cultivé sur cellules mammaliennes et celle d'un virus de même origine cultivé sur œuf ne différaient que par la substitution d'un seul acide aminé. En ce qui concerne les nouveaux virus grippaux de type B, cette substitution a entraîné la perte d'un site de glycosylation à l'extrémité distale de la molécule d'HA chez les virus adaptés à la culture sur œuf. Ce phénomène de sélection par les cellules hôtes a également été mis en évidence sur des isolements de virus H1N1 et H3N2 d'origine humaine. Reste à déterminer l'incidence de ces observations en ce qui concerne la conception et l'efficacité des vaccins inactivés et des vaccins vivants atténués.

Réactions immunitaires contre la grippe

Dans les systèmes expérimentaux (murins essentiellement) les anticorps dirigés contre l'HA naturelle neutralisent l'infectiosité du virus. D'autres antigènes viraux jouent peut-être un rôle important en stimulant la formation des cellules T auxiliaires qui facilitent l'élaboration d'anticorps anti-HA. On a montré que l'inoculation intranasale du virus infectieux induit dans le tissu pulmonaire, chez la souris, la formation de cellules particulières sécrétrices d'anticorps d'isotypes IgM, IgA et IgG; ces cellules peuvent en outre persister pendant longtemps. Le virus grippal infectieux, contrairement au virus inactivé, induit la formation de cellules T cytotoxiques qui jouent un rôle capital en éliminant le virus du poumon de la souris. Chez l'animal d'expérience il semble que la reconnaissance des glycoprotéines de surface ne représente qu'une petite partie de l'activité des cellules T, laquelle est essentiellement dirigée vers les antigènes viraux internes, en particulier les nucléoprotéines. Il peut toutefois y avoir des différences considérables d'un

membre à l'autre au sein d'une même population quant au degré de reconnaissance d'une protéine donnée. La reconnaissance par les cellules T de certains épitopes diffère nettement d'une lignée pure de souris à l'autre et il faudra peut-être en tenir compte dans la mise au point des futurs vaccins.

Vaccin inactivé

Les vaccins inactivés sont couramment employés dans nombre de pays et chaque année l'OMS formule des recommandations concernant la composition antigénique de ces vaccins qui ordinairement contiennent des virus entiers ou dissociés. Il existe également des vaccins constitués par l'antigène de surface purifié (hémagglutinine et neuraminidase). Ce dernier type de vaccin a été mis au point dans le but d'abaisser le pouvoir réactogène notamment chez l'enfant.

On estime que les vaccins inactivés sont doués d'un faible pouvoir réactogène; on note une douleur localisée au bras chez 15% environ des sujets et des symptômes généraux dans quelque 2% des cas pendant un ou deux jours après la vaccination. L'efficacité de ces vaccins est variable mais en général ils préviennent à peu près 70% des maladies lorsque le virus impliqué dans l'épidémie est étroitement apparenté au virus vaccin. En raison de la chute du titre d'anticorps peu après la vaccination et des modifications fréquentes des caractéristiques antigéniques des virus circulants, on recommande en général une vaccination annuelle dans la plupart des pays chez les sujets atteints d'affections chroniques et les autres groupes à risque, mais parfois aussi chez l'adulte en bonne santé (URSS) ou l'enfant (Japon).

Depuis le début des années 1960 le Japon suit une politique qui consiste à proposer tous les ans un vaccin inactivé à tous les enfants de 3 à 18 ans. On signale dans les classes un taux de couverture vaccinale de moins de 20% à plus de 90%. D'après les données de surveillance des écoles il y a une baisse de l'absentéisme et les classes sont moins souvent fermées dans les écoles où le taux de vaccination est le plus élevé; cependant, il n'y a pas eu d'étude contrôlée démontrant que cette politique permet de réduire l'extension de la grippe à la population générale.

On constate que l'efficacité des vaccins inactivés vis-à-vis du virus grippal de type A chez les sujets placés en établissement de gériatrie oscille entre 0 et 80%. On a émis l'idée que l'efficacité plutôt faible du vaccin que l'on observe parfois pourrait s'expliquer de façons diverses, notamment par la faiblesse relative des réponses en anticorps que l'on observe chez les personnes âgées après vaccination. On peut apparemment obtenir l'induction d'une

immunité de groupe dans les établissements de soins lorsque le pourcentage de pensionnaires vaccinés est élevé (supérieur à 70%).

Vaccins vivants atténués

Les vaccins vivants atténués sont étudiés dans de nombreux pays mais l'OMS n'a toutefois pas formulé de recommandations sur leur usage systématique, seul un petit nombre de pays employant ces vaccins. Des études cliniques chez l'homme donnent à penser que le vaccin antigrippal vivant A est capable de conférer une protection, semblable à celle des vaccins inactivés, chez l'enfant et le jeune adulte en bonne santé. Il y a cependant eu peu d'études chez les personnes à haut risque âgées et l'on ne dispose d'aucun argument attestant leur pouvoir protecteur contre la grippe pandémique.

Les participants ont examiné les progrès accomplis en matière de mise au point et d'évaluation clinique des souches de virus grippal A adapté au froid utilisées pour la fabrication des vaccins atténués. Les renseignements provenaient d'études conduites aux Etats-Unis d'Amérique et en URSS dont les résultats étaient fondamentalement les mêmes. Les marqueurs biologiques associés à l'atténuation ont pu être transmis de façon fiable par réassortiment génétique à partir d'une souche grippale mère atténuée. On choisit en général pour en faire des préparations de laboratoire les souches vaccinales atténuées dont les deux gènes qui codent pour l'hémagglutinine (HA) et la neuraminidase (NA) proviennent du virus variant et les six autres gènes proviennent de la souche mère atténuée. La mise au point de souches de virus grippal B par une méthode de ce type a été moins bien étudiée.

Dans les études signalées, les souches vaccinales atténuées du virus grippal A adapté au froid ont entraîné des symptômes respiratoires bénins (affection de type rhinite banale) chez 5 à 15% des sujets vaccinés réceptifs. On a décelé une réponse immunitaire chez un pourcentage élevé de sujets après administration intranasale de doses élevées de vaccin. Des propriétés vaccinales comparables ont été mises en évidence pour une quinzaine de souches vaccinales différentes réassorties constituées à partir de la souche mère A/Ann Arbor/60 (Etats-Unis d'Amérique) et environ 20 souches vaccinales dérivées de la souche A/Leningrad/134/57 (URSS).

La réponse en anticorps circulants secondaire à l'administration d'une dose unique de vaccin s'est montrée variable et en général peu fréquente chez l'enfant de 1 à 12 ans mais renforcée, dans certaines études, après une deuxième prise de vaccin. On n'a pas observé de transmission du virus vaccin adapté au froid, des personnes vaccinées à leurs contacts sensibles. Des vaccins divalents ont été étudiés (à

*
* * *

LISTE DES PARTICIPANTS

- G. Ada, Département de Microbiologie, John Curtin School of Medical Research, Canberra, ACT, Australie
- G. Alexandrova, Institut de Médecine expérimentale, Académie des Sciences médicales, Leningrad, URSS
- R. B. Couch, Influenza Research Center, Departments of Microbiology and Immunology, Community Medicine and Paediatrics, Baylor College of Medicine, Houston, TX, Etats-Unis d'Amérique (*Rapporteur*)
- W. R. Dowdle, Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control, Atlanta, GA, Etats-Unis d'Amérique"
- A. P. Kendal, Respiratory and Enteroviruses Branch, Viral Diseases Division, Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control, Atlanta, GA, Etats-Unis d'Amérique
- K. Nerome, Département de Virologie et de Rickettsiologie, Institut national de la Santé, Shinagawa-ku, Tokyo, Japon

- G. C. Schild, National Institute for Biological Standards and Control, Hampstead, Londres, Angleterre (*Rapporteur*)
- J. J. Skehel, National Institute for Medical Research, Mill Hill, Londres, Angleterre
- O. Tomori, Département de Virologie, College of Medicine, University College Hospital, Ibadan, Nigeria
- D. A. J. Tyrrell, Common Cold Research Unit, MRC Clinical Research Centre, Harvard Hospital, Salisbury, Wiltshire, Angleterre (*Président*)

Secrétariat de l'OMS

- J. Esparza, Services d'Appui en Microbiologie et Immunologie, OMS, Genève, Suisse
- K. Esteves, Services d'Appui en Epidémiologie et en Gestion, OMS, Genève, Suisse
- Y. Ghendon, Services d'Appui en Microbiologie et Immunologie, OMS, Genève, Suisse
- V. Grachev, Produits biologiques, OMS, Genève, Suisse
- A. S. Monto, Tuberculose et Infections respiratoires, OMS, Genève, Suisse
- P. Sizaret, Produits biologiques, OMS, Genève, Suisse
- G. Torrignani, Services d'Appui en Microbiologie et Immunologie, OMS, Genève, Suisse

¹ Empêché